

01.6.2004

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

REC'D PCT/PTO

09 FEB 2005

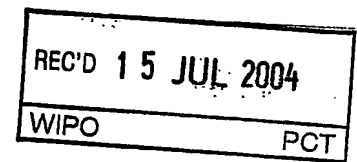
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 6月10日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-164943  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-164943]

出願人 帝國製薬株式会社  
Applicant(s):

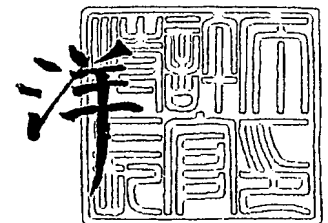


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2004-3057350

【書類名】 特許願

【整理番号】 189807

【提出日】 平成15年 6月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/4468  
A61K 9/70

【発明者】

    【住所又は居所】 香川県さぬき市志度 2 7 5 4 - 5

    【氏名】 井原 克美

【発明者】

    【住所又は居所】 香川県高松市林町 1 5 7 5 - 1 アイランドコート林町  
5 0 3

    【氏名】 永田 充宏

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県鳴門市鳴門町高島字竹島 3 9 8 - 3

    【氏名】 稲付 左代子

【特許出願人】

    【識別番号】 000215958

    【住所又は居所】 香川県東かがわ市三本松 5 6 7 番地

    【氏名又は名称】 帝國製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100081422

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 田中 光雄

【選任した代理人】

    【識別番号】 100076521

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 坪井 有四郎

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100126778 .

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 品川 永敏

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 204804

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 フェンタニル含有口腔粘膜貼付剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬効成分としてフェンタニルもしくはその塩と、粘着剤としてメチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体と、増粘剤としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選ばれる 1 種以上の物質とを含有する薬剤層の片面に、水不溶性もしくは難溶性である支持層と、支持体とを順に積層してなるフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤。

【請求項 2】 フェンタニルの塩がクエン酸フェンタニルである請求項 1 記載のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤。

【請求項 3】 薬剤層からの薬物放出率が 50% に達する時間が 1 時間以内であるように調整された請求項 1 または 2 記載のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤。

【請求項 4】 粘着剤と増粘剤の重量比が 5 : 95 ~ 97 : 3 である請求項 1 記載のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、フェンタニル含有口腔粘膜貼付剤であって、貼付時の取扱い性に優れ、薬物血中濃度を速やかに上昇させることができ、薬物の消化管への移行が少なく、しかも不要となった際の除去が容易である、安全性の高い該貼付剤に関する。

すなわち、本発明は薬効成分としてフェンタニルまたはその塩を含有し、水分により溶解あるいは膨潤して粘着性を示す薬剤層と、水に不溶あるいは難溶である支持層と、支持体とを順に積層してなるフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

フェンタニルおよびその塩であるクエン酸フェンタニルは、動物実験でモルヒネに比べ約 100 倍の鎮痛効果を有する合成麻薬性鎮痛薬である。

現在、癌性疼痛治療を目的として、フェンタニルを含有する経皮吸収型持続性製剤が市販されており、投与後 24～72 時間においてほぼ有効血中濃度を保つことができる製剤である（特許文献 1 参照）。しかし、該経皮吸収型持続性製剤は投与後の薬物吸収がかなり緩やかであり、初回投与後 12～24 時間までは有効血中濃度に達しないため速やかな鎮痛効果は期待できない。また、該経皮吸収型持続性製剤を皮膚から剥離した後も角質層中にフェンタニルが残存し、体内への吸収が続くことから、体内から除去されにくく、血中濃度の半減期も 17 時間以上と長い。これらの性質により、該経皮吸収型持続性製剤の継続貼付中に発生する突出痛のような急性疼痛に対しては、該製剤は不向きである。このような持続的な癌性疼痛治療剤の継続貼付中に発生する突出痛に対して、国内では、速効性のモルヒネ製剤（注射剤、経口剤や坐剤など）がレスキュー（緊急追加投与用の製剤）として追加投与されている。

フェンタニルを含有する経皮製剤として、その他に、種々の剤形のものが提案されている（特許文献 2、3 参照）。

### 【0003】

一方、米国では、速やかに全身循環へ移行可能で、かつ非侵襲的に投与が行える口腔粘膜投与型のクエン酸フェンタニル製剤（商品名：アクティック）が市販されている（特許文献 4 参照）。該口腔粘膜投与型製剤は棒つきキャンディー型の製剤で、突出痛発生時に頬と下顎歯肉の間に挟み 15 分間かけて舐め、クエン酸フェンタニルを口腔粘膜より吸収させるものである。口腔粘膜吸収による薬物の全身循環への移行は投与量の約 4 分の 1 であり、残りは唾液とともに嚥下され消化管からゆっくり吸収される。しかし、該口腔粘膜投与型製剤は、棒のついた形状の製剤の先端部を頬と歯肉の間に 15 分間も挟んでおかねばならず口内での異物感が大きく、かといって、咀嚼してしまうと嚥下される量が多くなり口腔粘膜より吸収される量が減少してしまう。また、突出痛が消失して薬物が不要となり投与を中断するような場合、該製剤を口腔内から取り去っても、既に消化管内に移行した薬物はその後も吸収され続け得るため、薬物血中濃度のコントロール

が難しい。

他に、フェンタニル含有口腔粘膜貼付剤が、特許文献5などに報告されているが、実用化されていない。

#### 【0004】

##### 【特許文献1】

特開昭61-37725号公報

##### 【特許文献2】

特開2000-44476号公報

##### 【特許文献3】

特開平10-45570号公報

##### 【特許文献4】

米国特許第4671953号明細書

##### 【特許文献5】

特開2002-275066号公報

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、口腔粘膜投与において、貼付時に煩雑な操作を要せず、口腔内での異物感も軽度であり、また薬物の吸収がほとんど貼付部位からなされて薬物の血中濃度を速やかに上昇させることができ、貼付面以外の口腔内への放出を防ぐことで消化管への移行を少なくし、しかも不要となった場合の除去が容易で、薬物の血中濃度をコントロールしやすい、癌性疼痛治療時の突出痛に対してレスキューとして使用できる安全性の高いフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を提供することを目的とする。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、薬効成分としてフェンタニルもしくはその塩と、粘着剤としてメチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体と、増粘剤としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選ばれる1種以上の物質とを含有する薬剤層の片面に、水不溶性も

しくは難溶性である支持層と、支持体とを順に積層してなるフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤に関する。

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討した結果、薬効成分としてフェンタニルもしくはその塩と、粘着剤としてメチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体と、増粘剤としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選ばれる1種以上の物質とを配合した薬剤層が、水分により口腔粘膜への十分な粘着性を示し、貼付面より薬物を放出しやすく血中濃度を速やかに上昇させることを見出した。また、薬剤層の貼付面の反対側面に水不溶あるいは難溶である支持層を積層することにより、貼付部位以外の口腔内への薬物放出を防ぐことで薬物が唾液とともに嚥下されにくくなり、さらに、支持体を設けて、ある程度の厚みを持たせることにより、製剤サイズが小さくても、つまんだり貼付したり除去したりするといった取扱いが容易になり、かつ血中濃度をコントロールしやすいフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を見出し、本発明を完成した。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の実施形態について詳細を示す。

以下に本発明製剤に用いられる成分および所望により配合される成分について説明する。

本発明製剤の薬剤層に含有されるフェンタニルまたはその塩（薬物）は、遊離体であるフェンタニル塩基、および、例えば、クエン酸フェンタニル、塩酸フェンタニル等の有機塩または無機塩があげられ、それらを組合せて用いることもできる。特にクエン酸フェンタニルが好ましい。

その配合量は薬剤層全量に対して0.01～40重量%、好ましくは2～35重量%、さらに好ましくは5～30重量%である。配合量が0.01重量%未満であると十分な薬効が期待できず、また配合量が40重量%を超えると薬剤層を構成する他成分および溶媒と薬剤を混合した場合に未溶解分が残り製造が困難となる。

#### 【0008】

本発明製剤の薬剤層において粘着剤として用いられるメチルビニルエーテル—無水マレイン酸共重合体の配合量は、薬剤層全量に対して5～90重量%、好ましくは10～70重量%、さらに好ましくは15～60重量%である。

配合量が5重量%未満であると粘着性が低下し、口腔粘膜への貼付を維持しにくくなり、また配合量が90重量%を超えると製剤が脆くなり形状を保持しにくくなるため、好ましくない。

#### 【0009】

本発明製剤の薬剤層において用いられる増粘剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選ばれるセルロース誘導体であり、それらの1種または2種以上を組合せて用いることができ、ヒドロキシプロピルセルロースが特に好ましい。

その配合量は薬剤層全量に対して0.2～80重量%、好ましくは1～60重量%、さらに好ましくは2.5～50重量%である。配合量が0.2重量%未満であると製剤の形状を保持しにくく、また、配合量が80重量%を超えると薬剤を放出しにくくなるため、好ましくない。

#### 【0010】

本発明製剤の薬剤層に、軟化剤を配合することもできる。

該軟化剤としては、例えばグリセリン、ポリエチレングリコール(PEG)200、PEG300、PEG400、プロピレングリコール等があげられ、これらの1種または2種以上を組合せて用いることができる。特に、グリセリンとPEG400の組合せが好ましく、それらの配合比は1:1～1:5が好ましい。その配合量は薬剤層全量に対して0～50重量%、好ましくは2～40重量%、さらに好ましくは5～30重量%である。配合量が50重量%を超えると薬剤層が崩壊しやすく、製剤の口腔粘膜への貼付を十分維持できないため、好ましくない。

#### 【0011】

本発明製剤の薬剤層において薬物の口腔粘膜からの吸収を増加させるために吸収促進剤を配合することができ、例えば、N-メチル-2-ピロリドンがあげられる。その配合量は薬剤層全量に対して0～10重量%、好ましくは1～7重量



%である。配合量が10重量%を超えると口腔粘膜に対する刺激が懸念され、また、薬剤層が崩壊しやすく、製剤の口腔粘膜への貼付を十分維持できないため、好ましくない。

#### 【0012】

本発明製剤の薬剤層において薬物の苦味をやわらげるために甘味剤を配合することができ、例えば、グリセリン、グルコース、果糖、麦芽糖、ショ糖、D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトール等があげられる。その配合量は薬剤層全量に対して0～30重量%、好ましくは2～20重量%である。配合量が30重量%を超えると薬剤層が崩壊しやすく製剤の口腔粘膜への貼付を十分維持できないため、好ましくない。

#### 【0013】

本発明製剤において、貼付部位以外からの口腔内への薬物の放出を防ぐ目的で、薬剤層に水不溶性または水難溶性の支持層を積層する。

該支持層に水不溶性または水難溶性を付加するために用いる成分としてエチルセルロースがあげられ、その配合量は支持層全量に対して40～90重量%、好ましくは50～75重量%である。配合量が40重量%未満であると支持層の水不溶性または水難溶性が著しく低下し、また、配合量が90重量%を超えると薬剤層との親和性が低下して剥離のおそれがあるため、好ましくない。

本発明製剤の支持層に、薬剤層への親和性を付加する目的で、さらに増粘剤を配合することができる。該増粘剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースがあげられ、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910が好ましく、単独または他のヒドロキシプロピルメチルセルロースと組合せて用いることができる。その配合量は支持層全量に対して1～30重量%、好ましくは5～25重量%である。配合量が1重量%未満であると薬剤層との親和性が低下し剥離のおそれがあり、30重量%を超えると支持層の水不溶性または水難溶性を保持しにくいため、好ましくない。

#### 【0014】

該支持層に、さらに可塑剤を配合することができる。可塑剤として、ヒマシ油、クエン酸トリエチル、ポリソルベート類のような界面活性剤等があげられ、こ

これらの1種または2種以上を組合せて用いることができる。特に、ヒマシ油が好ましい。その配合量は薬剤層全量に対して1～50重量%、好ましくは2～35重量%、さらに好ましくは5～30重量%である。配合量が1重量%未満であると支持層の柔軟性が低下し、50重量%を超えると支持層が崩壊しやすくなるため、好ましくない。

本発明製剤の支持体に織布、不織布あるいは紙を用いることができる。織布あるいは不織布を用いる場合には、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリブチレンサクシネート等の脂肪族ポリエステルに代表される生分解性プラスチック、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等から選ばれる1種または2種以上からなるものが好ましい。特に、ポリ乳酸からなる織布を用いることが好ましい。

#### 【0015】

本発明製剤の薬剤層または支持層には必要に応じて、例えば、赤色102号、黄色4号、酸化チタン等の着色剤、クエン酸、ポビドン、メントール等の矯味剤、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム、酢酸トコフェロール等の抗酸化剤、軽質無水ケイ酸、マクロゴール等の安定化剤、安息香酸ナトリウム、パラベン類等の保存剤等の添加剤を配合することができる。

#### 【0016】

本発明のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤の製造法は特に限定されないが、例えば次のような工程が例示できる。

薬剤層に含有される各成分を液状のものはそのまま、固体や粘度が非常に高いもの場合はそれぞれ適切な溶剤に溶解あるいは分散させた後、攪拌混合する。これを、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン等の素材からなるライナー上に塗工し、乾燥し、必要であれば塗工と乾燥を複数回繰り返す、最終乾燥後の薬剤層の厚さが20～200  $\mu\text{m}$ になるようにする。次に支持層に含有される各成分を液状のものはそのまま、固体や粘度が非常に高いもの場合はそれぞれ適切な溶剤に溶解あるいは分散させた後、攪拌混合し、薬剤層のライナー側とは反対側面に塗工し、ついで支持体を積層し、必要であればローラー等で圧をかけるなどして接着させ、乾燥し、乾燥後の支持層の厚さが

1～200  $\mu\text{m}$ 、支持体の厚さが50～1000  $\mu\text{m}$ になるようにする。支持体に支持層成分の一部または全部がしみ込み一体化してもかまわない。必要であれば支持層の塗工後にさらに乾燥と塗工を複数回繰り返してもかまわないが、支持層の塗工は1回とすることが好ましい。

#### 【0017】

##### 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0018】

##### 実施例1

表1の実施例1の欄に示す組成により薬剤層を調製した。すなわち、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体の80%エタノール溶液、ヒドロキシプロピルセルロース（粘度：150～400  $\text{mPa}\cdot\text{S}$ ）のエタノール溶液、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、およびクエン酸フェンタニルを攪拌混合し、これをポリエチレンテレフタレートからなるライナー上に塗工、乾燥し、厚さ100  $\mu\text{m}$ のフィルムとした。

次に表2の実施例1の欄に示す組成により支持層を調製した。すなわち、エチルセルロースのエタノール溶液、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910の50%エタノール溶液、酸化チタンのエタノール分散液、およびヒマシ油を攪拌混合し、薬剤層フィルムのライナー側とは反対側面に塗工し、支持体としてポリ乳酸繊維からなる厚さ410  $\mu\text{m}$ の織布を乗せて接着させ、乾燥し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。支持層の厚さは計算値で25  $\mu\text{m}$ となるようにした。

#### 【0019】

##### 実施例2

表1の実施例2の欄に示す組成の薬剤層と、表2の実施例2の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例1と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

#### 【0020】

## 実施例 3

表 1 の実施例 3 の欄に示す組成の薬剤層と、表 2 の実施例 3 の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例 1 と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

【0021】

## 実施例 4

表 1 の実施例 4 の欄に示す組成の薬剤層と、表 2 の実施例 4 の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例 1 と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

【0022】

## 実施例 5

表 1 の実施例 5 の欄に示す組成の薬剤層と、表 2 の実施例 5 の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例 1 と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

【0023】

## 実施例 6

表 1 の実施例 6 の欄に示す組成の薬剤層と、表 2 の実施例 6 の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例 1 と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

【0024】

## 実施例 7

表 1 の実施例 7 の欄に示す組成の薬剤層と、表 2 の実施例 7 の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例 1 と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

【0025】

## 実施例 8

表 1 の実施例 8 の欄に示す組成の薬剤層と、表 2 の実施例 8 の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例 1 と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

## 【0026】

## 実施例 9

表 1 の実施例 9 の欄に示す組成の薬剤層と、表 2 の実施例 9 の欄に示す組成の支持層と、支持体とを実施例 1 と同様の方法により積層し、目的のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を得た。

## 【0027】

【表 1】

成分 (重量%)	実施例 1、8	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5、9	実施例 6	実施例 7
クエン酸フェンタニル	19	19	19	19	19	19	19
メチルニルエーテル無 水マレイン酸共重 合体	43	43	43	43	43	55	21
ヒドロキシプロピルセル ロース (粘度: 6~ 10mPa・S)	-	-	-	-	21.5	15	-
ヒドロキシプロピルセル ロース (粘度: 150 ~400mPa・S)	21.5	21	-	21.5	-	-	40
ヒドロキシプロピルセル ロース (粘度: 1000 ~4000mPa・S)	-	-	21	-	-	-	-
グリセリン	2.5	3	7.5	7.5	7.5	3	7.5
ポリエチレングリコール 400	12.5	12	7.5	7.5	7.5	6	7.5
N-メチル-2- ピロリドン	1.5	2	2	1.5	1.5	2	5

## 【0028】

【表 2】

成分 (重量%)	実施例 1 ~ 7	実施例 8	実施例 9
エチルセルロース	66	66	70
ヒドロキシプロピルメチル セルロース 2910	13.5	21	7
ヒマシ油	17	9.5	19.5
酸化チタン	3.5	3.5	3.5

## 【0029】

## 試験例 1

実施例 1 について経皮吸収型持続性製剤を対照として *in vitro* 皮膚透過性試験を行った。

ウイスター系ラット（6～7週齢、雄性）の腹部を除毛した後、皮膚を摘出し、体表面側をドナー側として、37℃に保温したフランチ型拡散セルに装着した。直径 25 mm の円形に打ち抜いた実施例 1 のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤（フェンタニル 9 mg 含有）の薬剤層表面に生理食塩水を噴霧し、貼付した。対照としてフェンタニル 2.5 mg 含有経皮吸収型持続性製剤を同様に貼付した。レセプター側はリン酸緩衝液で満たしておき、経時的にサンプリングを行い、高速液体クロマトグラフ法によりフェンタニル量を測定し、フェンタニルの皮膚透過量を求めた。結果を図 2 に示す。

実施例 1 のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤は、対照の経皮吸収型持続性製剤に比べ速やかな皮膚透過性を示した。

## 【0030】

## 試験例 2

実施例 2～5 について、ストリッピングにより角質層を除去した皮膚での *in vitro* 皮膚透過試験を行った。

ウイスター系ラット（6～7週齢、雄性）の腹部を除毛し、粘着テープを用いてストリッピングを 5 回施した後、皮膚を摘出した。皮膚の体表面側をドナー側として、37℃に保温したフランチ型拡散セルに装着した。直径 25 mm の円形に打ち抜いた実施例 2～5 のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤（フェンタニル 9 mg 含有）に生理食塩水を噴霧し、貼付した。レセプター側はリン酸緩衝液で満たしておき、経時的に採取し、高速液体クロマトグラフ法によりフェンタニル量を測定し、フェンタニルの皮膚透過量を求めた。結果を図 3 に示す。

実施例 2～5 の各フェンタニル含有口腔粘膜貼付剤はいずれも、角質層を除去した皮膚において高い皮膚透過性を示した。

## 【0031】

## 試験例 3

実施例 4 についてイヌへの口腔粘膜投与後の血清中フェンタニル濃度測定試験を行った。

ビーグル犬（体重 15～19 kg、雄性）の上唇内面に、面積 2 cm<sup>2</sup>の長円形に打ち抜いた実施例 4 のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤（フェンタニル 3 mg 含有）の薬剤層面に生理食塩水を噴霧して貼付した。経時的に血液を採取し、血清中のフェンタニル濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。2.5 mg 含有経皮吸収型持続性製剤を同様にイヌ胸部皮膚に貼付した場合の血漿中濃度推移と比較した（Kylesら、American journal of veterinary research、57巻、5号、715～719、1996 参照）。

結果を図 4 に示す。実施例 4 のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤は、対照の経皮吸収型持続性製剤ではゆるやかに血漿中濃度が上昇するのに比べ、血清中濃度が投与後速やかな上昇と下降を示し、最高血清中濃度も高かった。

#### 【0032】

##### 試験例 4

実施例 5 について薬物放出試験を行った。

溶出試験器用パドルの両面に、面積 2 cm<sup>2</sup>の長円形に打ち抜いた実施例 5 のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤（フェンタニル 3 mg 含有）の支持体側をパドルに両面テープで接着した。ベッセルに溶出液としてリン酸緩衝液 500 mL を入れ 37℃に保温し、フェンタニル含有口腔粘膜貼付剤を貼付したパドルを高さが溶出液深さの中央になるよう入れ 50 rpm で回転した。試験開始後 5、10、20、30 および 60 分に溶出液を採取し、フェンタニル含有量を高速液体クロマトグラフ法により測定し、薬物放出率を算出した。対照として、パドルにフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤の薬剤層側を接着して、同様の試験を行った。結果を図 5 に示す。

実施例 5 のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤の薬剤層側からの薬物放出率は開始 5 分後で約 20%、30 分後で約 50% であり、60 分後には約 70% と速やかな薬物放出が認められた。対照として、薬剤層側をパドルに接着して支持体側からの薬物放出を検討したところ、ゆるやかな薬物放出率の上昇が認められたが、60 分後では薬剤層側からの薬物放出率の約 20 分の 1 と低く、水に不溶ある

いは難溶の支持層により薬物放出がかなり抑えられた。

### 【0033】

#### 【発明の効果】

本発明によれば、フェンタニルもしくはその塩と、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体である粘着剤と、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選ばれる1種以上の増粘剤とを含有する薬剤層を用いることにより、口腔粘膜への十分な粘着性を示し、口腔粘膜貼付部位より薬物が良好に放出されるためフェンタニルの血中濃度を速やかに上昇させることができる。

また、この薬剤層の貼付面の反対側面に水不溶あるいは難溶である支持層を積層することにより、薬物の貼付部位以外への放出や消化管への移行が少なく、不要となった場合、製剤の除去によって残存薬物の大部分を速やかに除去できる。

さらに、支持体を付けて十分な厚みを持たせることにより取扱い易くなり、口腔粘膜への貼付や除去が容易に行える。

以上のように、本発明のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤は、口腔粘膜貼付後にフェンタニルの血中濃度を速やかに上昇させ、必要に応じて製剤を除去することができ、血中濃度をコントロールし易く、癌性疼痛治療時の突出痛に対するレスキューとして有用な製剤である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤の断面図である。

【図2】 本発明の実施例1の製剤を用いたin vitro 皮膚透過性試験結果である。

【図3】 本発明の実施例2～5の製剤を用いたストリッピングにより角質層を除去した皮膚でのin vitro 皮膚透過性試験結果である。

【図4】 本発明の実施例4の製剤を用いたイヌへの口腔粘膜投与後の血清中フェンタニル濃度測定試験結果である。

【図5】 本発明の実施例5の製剤を用いた薬物放出試験結果である。

#### 【符号の説明】

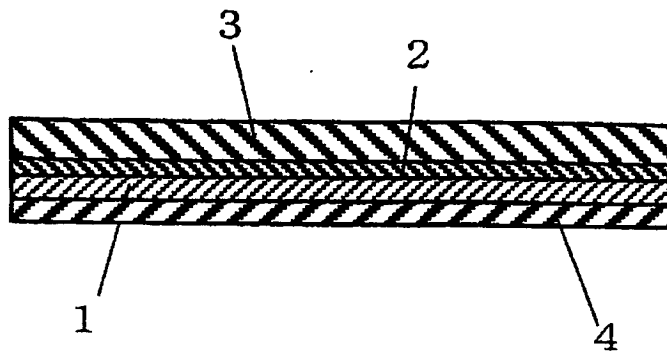
##### 1 薬剤層



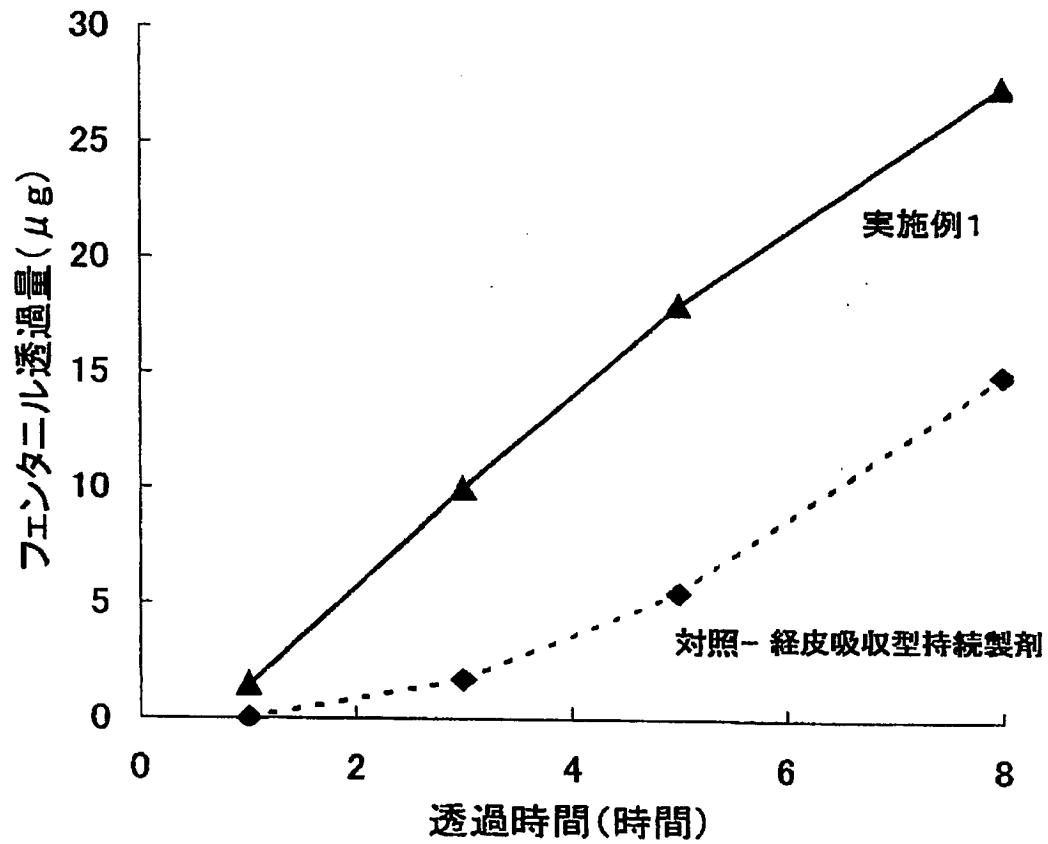
- 2 支持層
- 3 支持体
- 4 ライナー

【書類名】 図面

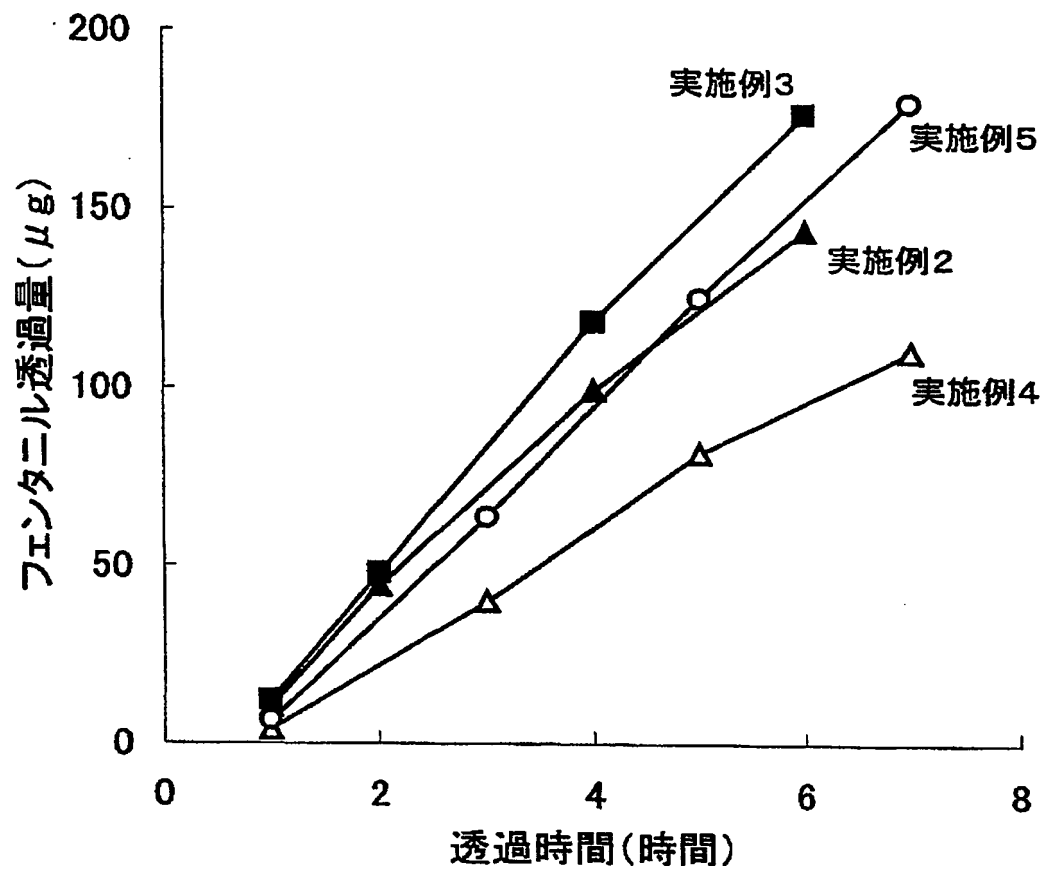
【図1】



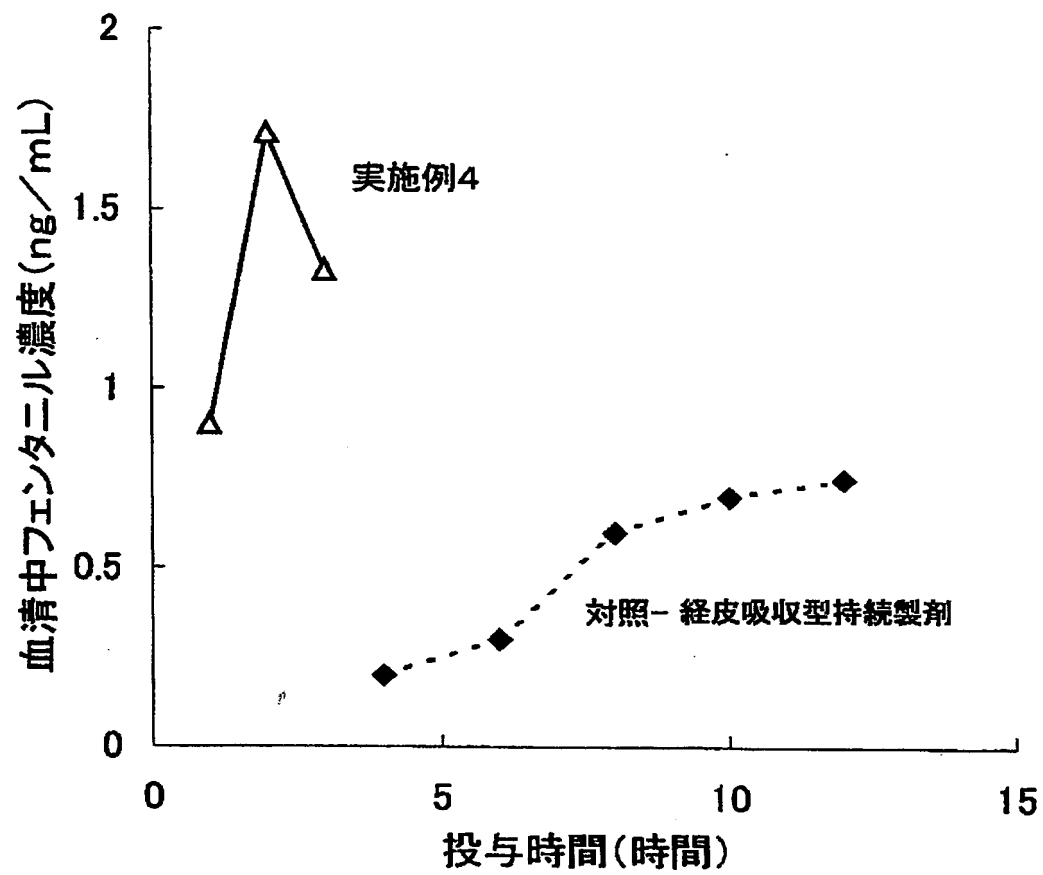
【図2】



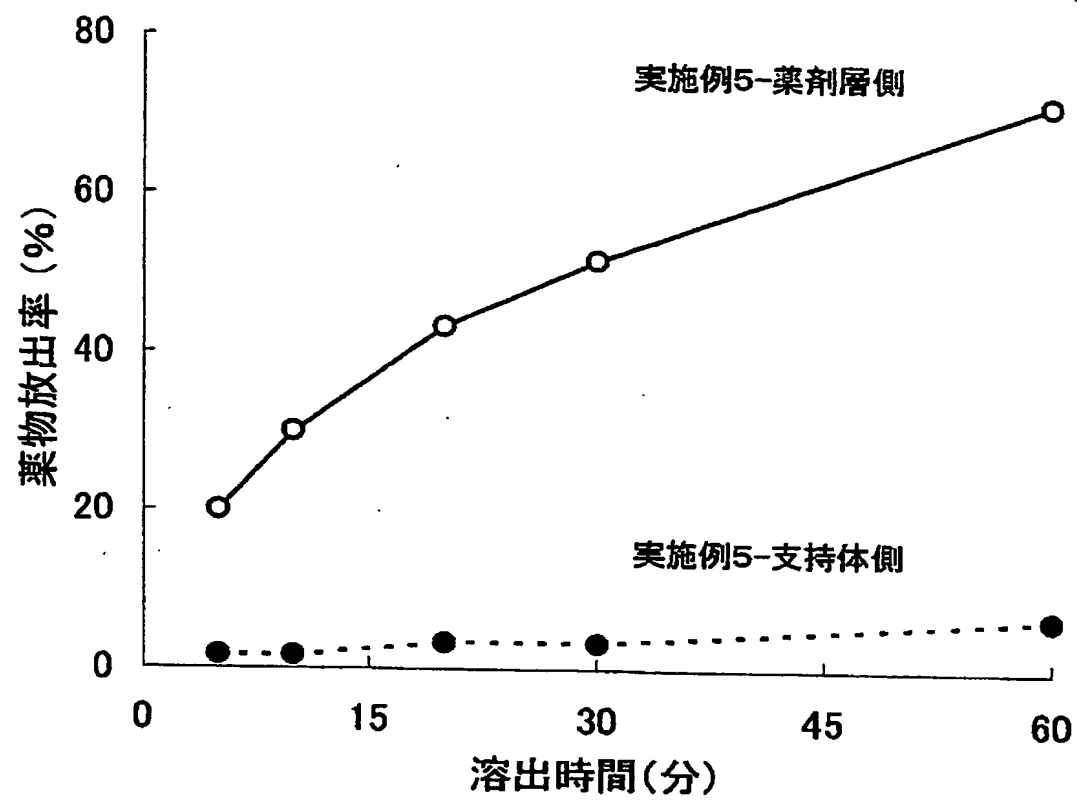
【図3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 フェンタニル薬物の血中濃度を速やかに上昇させることができ、消化管への移行を少なくし、取扱いやすく安全性の高い、フェンタニル含有口腔粘膜貼付剤の提供。

【解決手段】 薬効成分としてフェンタニルもしくはその塩と、粘着剤としてメチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体と、増粘剤としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選ばれる1種以上の物質とを含有する薬剤層の片面に、水不溶性もしくは難溶性である支持層と、支持体とを順に積層してなるフェンタニル含有口腔粘膜貼付剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 6 4 9 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 1 5 9 5 8 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

2 0 0 3 年 4 月 2 日  
住所変更  
香川県東かがわ市三本松 5 6 7 番地  
帝國製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**